

UNIVERSIDAD DEL SALVADOR

INSTITUTO DE PREVENCIÓN DE LA DROGADEPENDENCIA

MASTER EN DROGADEPENDENCIA

TESIS

“ADICCIÓN A COCAÏNA Y MARIHUANA :

UNA BASE NEUROBIOLÒGICA”



AUTORA : DRA VIVIANA ESTIZ

TUTOR : DR ROBERTO FERNÁNDEZ LABRIOLA

DR GUILLERMO DORADO

UNIVERSIDAD
DEL SALVADOR

JULIO DE 1998

BUENOS AIRES - REPÚBLICA ARGENTINA

Indice:

Introducciópàg 7

PRIMERA PARTE:

Ideas generales sobre la drogadependencia.....pàg 12

- Definició.....pàg 12

- Mecanismo de acció.....pàg 13

- Dependencia y tolerancia.....pàg 14

-tolerancia disposicional.....pàg 16

- tolerancia farmacodinàmica.....pàg 17

- tolerancia conductual.....pàg 17

- Comportamiento de búsqueda de droga.....pàg 17

- Sistema de recompensa.....pàg 20

SEGUNDA PARTE:

- Neurotransmisión Dopaminèrgica.....pàg 25

1.1) Metabolismo, almacenamiento y liberación de la dopamina.....pàg 25

- Biosíntesis.....pàg 25

1.2) Vías dopaminèrgicas.....pàg 27

-Sistemas ultracortos.....pàg 27

- Sistemas intermedios.....pàg 27

-Sistemas largos.....pàg 27

1.3) Receptores dopaminèrgicos.....pàg 28

- Subfamilia del receptor D1.....pàg 28

Receptor D1.....pàg 29

Receptor D5.....pàg 29

| | |
|---|--------|
| - Subfamilia del receptor D2..... | pàg 30 |
| Receptor D2..... | pàg 30 |
| Receptor D3..... | pàg 31 |
| Receptor D4..... | pàg 32 |
| 1.4) La neurotransmissiòn dopaminèrgica y la adicciòn a drogas..... | pàg 33 |
| - Neurotransmissiòn Serotoninèrgica..... | pàg 37 |
| - Vias serotoninèrgicas centrales..... | pàg 37 |
| - Síntesis, liberaciòn y captaciòn del neurotransmisor..... | pàg 37 |
| - Biosíntesis y metabolismo de la 5 HT..... | pàg 37 |
| - Receptores serotoninèrgicos..... | pàg 38 |
| -R 5HT1..... | pàg 39 |
| - R 5HT2..... | pàg 39 |
| - R 5HT3..... | pàg 39 |
| - R 5HT4..... | pàg 40 |
| - R 5HT5, 5 HT6, 5HT7..... | pàg 40 |
| - Què sucede con el individuo que consume marihuana..... | pàg 40 |
| - Neurotransmissiòn Adrenèrgica..... | pàg 43 |
| - Etapas de la neurotransmissiòn adrenèrgica..... | pàg 43 |
| -Biosíntesis..... | pàg 44 |
| - Almacenamiento..... | pàg 45 |
| - Liberaciòn..... | pàg 46 |
| - Neurotransmissiòn colinèrgica..... | pàg 47 |
| - Etapas de la neurotransmissiòn colinèrgica..... | pàg 48 |
| - Biosíntesis..... | pàg 48 |

| | |
|--|--------|
| - Almacenamiento..... | pàg 48 |
| - Liberaciòn..... | pàg 48 |
| - Receptores y efectores colinèrgicos..... | pàg 49 |
| - Bloqueantes muscarinicos..... | pàg 50 |
| - Neurotransmisiòn Glutamatèrgica..... | pàg 52 |
| - Neurotransmisiòn por aminoàcidos excitatorios..... | pàg 52 |
| - Biosíntesis..... | pàg 52 |
| - Almacenamiento..... | pàg 53 |
| - Liberaciòn..... | pàg 53 |
| - Vias anatòmicas..... | pàg 53 |
| - Receptores..... | pàg 54 |
| - Receptor a NMDA..... | pàg 54 |
| - Receptor a AMPA..... | pàg 55 |
| - Receptor al Kainato..... | pàg 55 |
| - Receptor metabotròpico..... | pàg 56 |
| - Potenciaciòn a largo plazo..... | pàg 56 |
| - Neurotransmisiòn Gabaèrgica..... | pàg 60 |
| - Vias gabaèrgicas..... | pàg 60 |
| - Vias de projecciòn..... | pàg 60 |
| - Circuitos locales..... | pàg 60 |
| -Biosíntesis y metabolismo del GABA..... | pàg 60 |
| -Receptores gabaèrgicos, sus ligandos y mecanismo de acciòn..... | pàg 61 |
| - Receptor central a BDZ (sitio de uniòn)..... | pàg 62 |
| - Neurotransmisiòn Peptidèrgica..... | pàg 64 |
| - Pèptidos centrales..... | pàg 64 |

TERCERA PARTE:

- Alteraciones neurobiológicas en marihuana y cocaína.....pàg 67
- Marihuana y su neurobiologia.....pàg 67
- Cocaína y su neurobiologia..... pàg 72

CUARTA PARTE:

- Trastornos relacionados con sustancias.....pàg 76
- Abuso de sustancias.....pàg 76
- Criterios para el abuso de sustancias.....pàg 77
- F 12.1 Abuso de cannabis (305.20).....pàg 78
- F 14.1x Abuso de cocaína (305.60).....pàg 78
- Dependencia de sustancias.....pàg 79
- Criterios para la dependencia de sustancias..... pàg 82
- F 12.2x dependencia de cannabis (304.30).....pàg 84
- F14.2x dependencia de cocaína (305.20).....pàg 84
- Trastorno psicótico inducido por sustancias.....pàg 85
- Criterios para el diagnóstico de trastorno inducido por sustancia...pàg 86
- Juicio.....pàg 88
- Ideación delirante.....pàg 90
- Alucinaciones.....pàg 91

QUINTA PARTE:

- Marcadores biológicos convencionales.....pàg 93
- Recolección de muestras.....pàg 93
- Resultados.....pàg 94

| | |
|---|---------|
| - FEA..... | pàg 96 |
| - Catecolamines: dopamina, noradrenalina, adrenalina..... | pàg 98 |
| - Dopamina..... | pàg 98 |
| - Noradrenalina..... | pàg 99 |
| -Serotonina..... | pàg 100 |
| - Compuestos metilados..... | pàg 101 |
| - Derivados cannabinoides..... | pàg 101 |
| - Derivados de cocaïna..... | pàg 102 |

SEXTA PARTE:

| | |
|-----------------------------|---------|
| - Materiales y mètodos..... | pàg 104 |
| - Gràficos..... | pàg 116 |
| - Tablas..... | pàg 120 |
| -Resultados..... | pàg 125 |
| - FEA..... | pàg 125 |
| - Dopamina..... | pàg 125 |
| - Serotonina..... | pàg 125 |
| -Noradrenalina..... | pàg 125 |
| - Bufotenina..... | pàg 126 |
| - Discusiòn..... | pàg 127 |

SÈPTIMA PARTE:

| | |
|-----------------------------------|---------|
| - Referencias bibliogràficas..... | pàg 130 |
| - Bibliografia..... | pàg 131 |

Introducció:

El consumo de sustancias psicosociotòxicas desencadena una serie de efectos sobre el organismo que conducen a la aparición de una dependencia física y psíquica a la droga que lleva al individuo a la denominada “conducta de búsqueda de droga”.

Todo ello le crea la “necesidad” de repetir su administración y lo convierte en “esclavo” de la sustancia que empezó tomando con fines recreativos o incluso como medicina de determinadas situaciones, como las relacionadas con el dolor o la ansiedad.

Cuando el individuo deja de tomar la droga de abuso, la dependencia física se manifiesta mediante los desagradables signos y síntomas que acompañan a la abstinencia cuyas manifestaciones le obligan generalmente a volver a su consumo.

Estas sustancias parecen actuar sobre el denominado sistema de recompensa, que comprenden un conjunto de áreas cerebrales interconexiónadas entre si y que en condiciones normales hacen que el hombre realice determinadas funciones relacionadas con su supervivencia, como la comida o la bebida o con otras actividades como las de procreación o la maternidad.

Muchas han sido las sustancias utilizadas por el individuo a lo largo de la historia para evadirse de la realidad o explorar las regiones “oscuras de la mente”.

Algunas de ellas han sido aisladas y purificadas, lo que no solo ha aumentado los efectos buscados por sus consumidores sino que ha incrementado los riesgos y las consecuencias de su consumo.

En resumen, en la actualidad cada vez tiene mayor importancia el estudio de los mecanismos neurobiológicos implicados en el proceso adictivo, que han sido localizados en el encéfalo anterior (neocortex, ganglios basales, sistema límbico, tálamo e hipotálamo),

que integra la funci3n del sistema limbico con la del sistema motor extrapiramidal. El mesenc3falo y sus conexiones con las del n3cleo accumbens en la parte anterior de la base del enc3falo anterior parecen desempe1ar un papel cr3tico al mediar no solo los efectos reforzantes agudos de las drogas, sino que tambi3n parecen estar implicados en los aspectos, motivacionales de la abstinencia (Koob, 1993) (1).

Desde la antigüedad se sabe que ciertos compuestos extraídos de hongos provocan cambios en el psiquismo (euforia, alucinaciones); ejemplo de esto es la mescalina extraída del Peyote 3 Cactus Mezcal y la Psilocibina extraída del hongo Tronocalt, LSD, etc.

Hacia fines del a1o cuarenta, se observa semejanza entre las psicosis experimentales y las alteraciones sensorceptivas que son s3ntomas cardinales de la esquizofrenia.

A partir de ello, se plantea la posibilidad de un origen endot3xico de la enfermedad, ya que el organismo humano puede producir por distintos pasos metab3licos sustancias similares a los psicot3xicos (mescalina, LSD).

Entre 1950 y 1960 Axerold pudo comprobar que distintos derivados ind3licos y catecolam3nicos podían por un error metab3lico, metilarse y transformarse en compuestos metilados debido a la acci3n de una enzima llamada metil-transferasa que se encuentra en sangre, pulmones y cerebro (teoría de la transmetilaci3n patol3gica).

En 1957 Axerold descubre la COMT, primera enzima dadora de metilados, que es responsable de la O- metilaci3n de adrenalina y nor adrenalina, convirti3ndolas en sus metabolitos metanefrina y normetanefrina.

En 1962 Friedhoff halla la 3-4 dimetoxifeniletilamina (DMPEA) producto de la metilaci3n de la dopamina (DA); m3s tarde se hallaron N metilados como la bufotenina, O-metil bufotenina y NN dimetil triptamina, los dos primeros productos de la metilaci3n de la serotonina y el 3ltimo de la triptamina.

El proceso de la N- metilación de indolaminas, da origen a compuestos N- metilados cuya característica es la actividad alucinógena. Dicho proceso comprende la incorporación de uno o más grupos de metilados (CH₃) sobre un átomo de Nitrógeno, siendo la N metiltransferasa, la enzima que cataliza la reacción (los neurolepticos inhiben esta enzima). En linea similar Friedhoff en 1962, aisló la 3-4 Dimetoxifeniletilamina en orina de esquizofrénicos, dicha sustancia se denominó mancha rosa, por el color que produce en la cromatografía del papel.

En 1990 Sporke Hall expresa que ciertas plantas poseen ingredientes biotóxicos que tienen efecto alucinógeno y estimulante, entre las que se encuentran la Feniletilamina, Bufotenina y NN dimetilriptamina.

Siegel escribió un artículo acerca del "Príncipe sapo", en el cual sostiene que la Bufotenina presente en la piel del sapo del género BUFOARENARUM, al ser ingerida (como ocurre al besarlo) puede producir alucinaciones vividas, lo cual corresponde al folklore universal.

En Argentina, a comienzos de la década del 60 Edmundo Fischer observó que existían altos valores de bufotenina (80%) en orina de pacientes esquizofrénicos.

Otros autores, entre los años 1961 y 1980, publicaron importantes trabajos de investigación en relación con la presencia y participación de varios compuestos metilados en patologías vinculadas de la psicosis endógenas y a las tóxicas.

En 1988 Ciprian Olliver comunicó la presencia de metilados en cuadros relacionados con manifestaciones psicóticas que comprometen la sensopercepción.

En esta tesis se intentará comprobar las alteraciones neurobiológicas producidas por el consumo de marihuana y cocaína en pacientes jóvenes, mediante el dosaje de neurotransmisores periféricos en orina de 24 horas.

Esta hipótesis se sustenta en las teorías neurobiológicas descritas por los diferentes investigadores que se mencionan en este trabajo.



USAL
UNIVERSIDAD
DEL SALVADOR



PRIMERA PARTE

USAL
UNIVERSIDAD
DEL SALVADOR

Ideas generales sobre la drogadependencia:

Definición:

En los países desarrollados un elevado número de personas son adictas a las drogas ilícitas. Su número aumenta considerablemente cuando se incluye a adictos a sustancias legales como los psicofármacos, alcohol y la nicotina presente en el tabaco.

Desde un punto de vista social es importante tener en cuenta el costo que representa la drogadicción en términos de vidas, salud, delitos contra la sociedad o descenso en la productividad del trabajo.

La drogadicción ha sido definida como el comportamiento que aparece en algunos individuos, que les lleva a la toma regular de drogas. Esta se convierte en algo compulsivo en su vida y produce tolerancia, dependencia física y psíquica, así como otros desórdenes orgánicos y funcionales.

Las drogas han sido utilizadas por el hombre, a veces con propósitos terapéuticos y otras para conseguir placer o para lograr evadirse de una manera casual, siendo transmitido posteriormente su uso de generación en generación de una forma a veces secreta (chamanes, brujería, curanderismo). Otras lo fueron en una forma que podríamos denominar como "oficial" (como costumbre de una tribu, de un grupo social dentro de sociedades más amplias, o incluso asociado a la práctica médica).

Las drogas psicoactivas son sustancias que actúan sobre el cerebro influyendo en el comportamiento del individuo a través de una serie de mecanismos moleculares.

Un aspecto importante a tener en cuenta es que algunos de los medicamentos usados en el tratamiento de algunas enfermedades cerebrales son útiles para paliar los efectos de algunas de las manifestaciones de la adicción o de su abstinencia.

Por otro lado , las drogas tomadas en exceso pueden crear ,en algunos individuos ,alteraciones similares a las que aparecen en diversos trastornos mentales .

Es decir, se producirían alteraciones a nivel de la neurotransmisión cerebral por el consumo de sustancias psicoactivas, hecho que se tratará de demostrar en esta tesis(1).

Mecanismo de acción:

Las estrategias de investigación sobre los efectos agudos y crónicos de las drogas de adicción sobre el sistema nervioso se realizan a nivel molecular, celular y comportamental

Se trata de ver la secuencia de hechos que a partir de sucesos moleculares generan unos efectos celulares que a su vez, van asociados a los correspondientes resultados comportamentales.

A nivel molecular se suele buscar el “receptor”, al que se asocia la droga. Se trata de la caracterización de una macromolécula que puede selectivamente reconocer y, o interactuar con la droga para iniciar los cambios celulares responsables de la alteración comportamental observada tras la actuación de éste.

A nivel celular se trata de identificar las neuronas específicas sobre las que actúa la droga y cuáles de sus conexiones sinápticas pueden ser alteradas por dicha actuación.

A nivel comportamental se estudian los fenómenos integrativos que unen poblaciones de neuronas en circuitos especializados, así como los conjuntos de redes o sistemas que están relacionados con tareas como sensaciones, movimientos o refuerzo. Estos trabajos incluyen los complejos mecanismos de aprendizaje, recompensa y refuerzo.

Para conocer cómo actúa la droga es interesante saber en qué lugar del cerebro se produce la interacción y de qué manera, o incluso si la interacción se produce en varias regiones a la vez, o con una secuencia de acciones espaciadas a lo largo del tiempo.

Se sabe que las distintas regiones del cerebro desempeñan funciones diferentes. Por ej: el